UNIVERSITÉ DE LAUSANNE - FACULTÉ DE MÉDECINE
SERVICE DE PÉDIATRIE - CHUV
Directeur : Professeur E. Gautier

Aspects hématologiques et cliniques des septicémies néonatales

THÈSE

préparée dans le service de pédiatrie du CHUV
sous la direction du Professeur L. S. Prod'hom
et
présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de docteur en médecine

par

LUIS ANTONIO SEIXAS NOGUEIRA DE LEMOS

Médecin diplômé de la Faculté de médecine
de l'Université libre de Bruxelles (Belgique)
Originaire d'Alquerubim (Portugal)

1976

Lausanne
Imprimerie des Arts et Métiers SA
1977

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE - FACULTÉ DE MÉDECINE
SERVICE DE PÉDIATRIE - CHUV
Directeur : Professeur E. Gautier

Aspects hématologiques et cliniques des septicémies néonatales

THÈSE

préparée dans le service de pédiatrie du CHUV
sous la direction du Professeur L. S. Prod'hom
et
présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de docteur en médecine

par

LUIS ANTONIO SEIXAS NOGUEIRA DE LEMOS

Médecin diplômé de la Faculté de médecine
de l'Université libre de Bruxelles (Belgique)
Originaire d'Alquerubim (Portugal)

Lausanne
Imprimerie des Arts et Métiers SA
1977

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Le Conseil de la faculté de médecine de l'Université de Lausanne, après avoir pris connaissance des rapports favorables de MM. les professeurs L.-S. Prod'hom et E. Gautier, et sans se prononcer sur les opinions du candidat, autorise l'impression de la thèse intitulée :

ASPECTS HÉMATOLOGIQUES ET CLINIQUES DES SEPTICÉMIES NÉONATALES

présentée par Monsieur Luis Nogueira de Lemos, médecin diplômé de l'Université libre de Bruxelles, pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Lausanne, le 16 décembre 1976.

Le Doyen :
Prof. G. Favez.

Aspects hématologiques et cliniques des septicémies néonatales

Les septicémies de la période néonatale sont, sur le plan clinique, d'un diagnostic difficile. Des circonstances prédisposantes ne sont pas toujours présentes, aucun signe ou symptôme n'est spécifique; la mortalité est élevée, l'évolution souvent trop rapide et seuls un diagnostic et un traitement précoces peuvent améliorer le pronostic.

Partant de l'observation de 98 cas de septicémies néonatales, nous avons évalué la fréquence de circonstances favorisantes ou aggravantes et recherché quels examens paracliniques étaient susceptibles de fournir des indices précoces d'infection. Nous avons ainsi étudié très particulièrement les modifications que subissent la série blanche et les thrombocytes.

Deux formes particulièrement graves de septicémies néonatales ont été individualisées : celles avec sclérème et/ou leucopénie. Nous avons évalué l'efficacité thérapeutique de l'exsanguino-transfusion dans les septicémies avec sclérème.

Patients

Les 98 enfants ont été hospitalisés entre le 1.1.1966 et le 11.7.1975 dans l'unité néonatale de soins intensifs. Différents éléments ont fait poser chez eux un diagnostic de septicémie dans les 28 premiers jours de vie.

Sur le plan bactériologique, nous avons exigé au moins une hémoculture positive. L'autopsie confirme le diagnostic de septicémie lorsqu'on y met en évidence des signes inflammatoires sous forme

d'infiltrats de polynucléaires ou de collections purulentes. Des prélèvements bactériologiques n'ont pas été obtenus systématiquement lors des autopsies. L'autopsie sans signes inflammatoires n'infirme toutefois pas le diagnostic de septicémie (37). La clinique peut être suggestive, mais aucune des manifestations cliniques rencontrées (tableau 1) n'est spécifique de septicémie. La présence d'une ou plusieurs d'entre elles au moment où l'hémoculture s'est avérée positive et leur évolution sous traitement permettent dans ces cas de leur attribuer une origine infectieuse.

Tableau 1. — *Manifestations cliniques compatibles avec le diagnostic d'infection généralisée néonatale*

Sclérème
Cyanose
Mauvaise perfusion périphérique
Apnée
Dyspnée
Pétéchies
Hépatomégalie
Splénomégalie
Léthargie
Irritabilité
Hypothermie
Hyperthermie
Distension abdominale
Difficultés alimentaires
Ictère précoce ou à bilirubine directe

Tenant compte du mode d'obtention de l'hémoculture, des résultats anatomopathologiques et de la clinique, nous avons subdivisé notre casuistique en six groupes (tableau 2). Lorsque le sang a été prélevé pour l'hémoculture par ponction d'un vaisseau périphérique, le diagnostic de septicémie a été considéré comme certain (groupe I). Parmi les 11 nouveau-nés de ce groupe décédés au cours de l'état septique, l'autopsie a été pratiquée dans 9 cas et elle a fourni une confirmation du diagnostic dans tous ces cas.

Tableau 2. — *98 cas de septicémie néonatale*

Groupe I	Hémoculture positive en périphérie	36
Groupe II	Hémoculture positive par ponction intra-cardiaque	
	Autopsie confirmant le diagnostic	4
Groupe III	Hémoculture positive par sonde	
	Autopsie confirmant le diagnostic	22
Groupe IV	Clinique très évidente de sepsis	
	Hémoculture positive par sonde	
	Evolution favorable	11
Groupe V	Hémoculture positive par ponction intra-cardiaque	
	Autopsie sans lésions inflammatoires	4
Groupe VI	Hémoculture positive par sonde	
	Autopsie non faite (évolution favorable) ou sans lésions inflammatoires	21

Dans certains cas décédés, le sang pour l'hémoculture a été obtenu par ponction cardiaque faite immédiatement post-mortem. L'autopsie a confirmé le diagnostic dans 4 cas (groupe II), alors qu'elle n'a pas mis en évidence de lésions inflammatoires dans les 4 enfants du groupe V. Dans 7 de ces 8 cas, la culture du liquide céphalo-rachidien a été trouvée positive pour le même germe que celui présent dans le sang.

Dans les groupes III, IV et VI, formés surtout par des prématurés de petit poids, le sang pour l'hémoculture a été prélevé par une sonde artérielle ou veineuse déjà en place ou mise à cet effet. Cette méthode est bactériologiquement moins sûre.

Chez les 22 enfants du groupe III, l'autopsie a confirmé la septicémie. Chez les 11 enfants du groupe IV, les données anamnestiques, les manifestations cliniques et leur évolution sous traitement rendent le diagnostic d'infection généralisée très vraisemblable (tableau 3). Leur évolution a été favorable. Dans le groupe VI, formé de 21 nouveau-nés, les manifestations cliniques ne parlaient pas aussi nettement que dans le groupe IV pour une septicémie. 15 d'entre eux ont eu une évolution favorable, 6 sont décédés chez qui l'autopsie n'a pas mis en évidence de lésions inflammatoires.

Tableau 3. — *Diagnostics cliniques (groupe IV)*

N° dossier	*Diagnostic*	*Autres informations*
1871	34 semaines Asphyxie néonatale sévère Méningite Entérocolite	Hyperbilirubinémie Signes inflammatoires aigus sur la plaque choriale Pétéchies, splénomégalie
2882	32 semaines MMH stade I-II Méningite Bronchopneumonie	Apnées fréquentes ayant précédé de quelques heures l'hémoculture positive et ayant disparu après début du traitement
3115	35 semaines Sclérème Bronchopneumonie bulleuse Abcès sous-mandibulaire	Hyperbilirubinémie Infection amniotique maternelle
4568	39 semaines Méningite et sclérème Bronchopneumonie	Etat fébrile Méningite récidivante
4683	38 semaines Méningite et sclérème Bronchopneumonie Infection urinaire Céphalohématome infecté Phlegmon abdominal	Hyperbilirubinémie Hyperthermie Hépatomégalie et splénomégalie
5764	36 semaines Asphyxie néonatale Méningite Bronchpneumonie	Etat fébrile Splénomégalie Pétéchies Funiculite aiguë
5746	34 semaines Asphyxie néonatale sévère Méningite et sclérème Bronchopneumonie Conjonctivite	Inflammation aiguë de la plaque choriale Funiculite aiguë
5821	41 semaines Méningite et sclérème	
7552	32 semaines MMH stade II Sclérème	Pyélite et sepsis à coli chez la mère au moment de l'accouchement Pétéchies
5557	29 semaines MMH stade II Asphyxie néonatale Sclérème	Evolution favorable dès mise en route du traitement
2695	39 semaines Asphyxie néonatale Bronchopneumonie	Etat fébrile en fin de grossesse Hépato- et splénomégalie Granulomes à listeria dans le placenta

Des examens hématologiques ont pu être obtenus dans 94 des 98 cas. Les enfants des groupes V et VI, chez lesquels le diagnostic de septicémie est moins assuré, ont été exclus de l'analyse détaillée des modifications hématologiques en présence de septicémie.

MÉTHODES ET DÉFINITIONS

Prélèvements bactériologiques par rapport au traitement *

Dès qu'une septicémie a été suspectée, on a procédé à l'hémoculture, à la culture du liquide céphalo-rachidien et de l'urine, puis immédiatement entrepris un traitement combiné de Gentamycine, Ampicilline et Cloxacilline. Avant 1970, les antibiotiques utilisés étaient surtout la Kanamycine, la Pénicilline, la Colimycine ou le Chloramphénicol.

Quelques enfants avaient reçu un traitement antibiotique avant l'admission.

Examens hématologiques

Lopez (48) a obtenu des normes chez 246 nouveau-nés non infectés hospitalisés dans le même service. Il a établi des courbes de percentiles pour les paramètres suivants dès la naissance jusqu'au 7e jour de vie : leucocytes totaux par mm^3, formes immatures (neutrophiles non segmentés et précurseurs plus jeunes) en % et par mm^3, neutrophiles segmentés et thrombocytes par mm^3. C'est à ces normes que nous avons comparé les valeurs obtenues dans nos cas de septicémie. Par leucopénie nous entendons un nombre de leucocytes égal ou inférieur à $4000/mm^3$. En effet, selon le travail mentionné de Lopez, la limite inférieure normale — correspondant au percentile 5 — des leucocytes, chez l'enfant à terme, est de 4300. Chez le prématuré, cette limite est semblable sauf à 84 heures de vie, où les leucocytes peuvent descendre au-dessous de 3000. Pour des raisons pratiques et selon l'habitude du service, nous avons arbitrairement choisi la limite de 4000 leucocytes, sans tenir compte de l'âge gestationnel, pour défi-

* Nous remercions très vivement le professeur V. Bonifas, responsable de l'Institut de microbiologie de l'Université de Lausanne où ont été pratiqués tous les examens bactériologiques de ces nouveau-nés.

nir la leucopénie. Celle-ci a été observée chez 20 des 246 nouveau-nés étudiés par Lopez.

Pour l'étude des modifications hématologiques, nous avons seulement tenu compte des 57 cas des groupes I à IV chez lesquels une ou plusieurs formules sanguines ont été faites dans les 24 heures qui ont précédé le moment de la première hémoculture positive.

Nous avons distingué trois situations selon le délai écoulé entre l'examen hématologique et l'hémoculture : situation A, prélèvement simultané, 25 formules ; situation B, prélèvement dans les 12 heures précédant l'hémoculture (en moyenne 4 h. ¾), 30 formules ; situation C, prélèvement entre 12 et 24 heures avant l'hémoculture (en moyenne 20 heures), 7 formules.

8 formules sanguines du groupe A, 7 du groupe B et 6 du groupe C ont été pratiquées alors que les enfants avaient déjà reçu des antibiotiques. Ceci peut avoir influencé leurs résultats hématologiques.

Classification des nouveau-nés

La durée de la grossesse a été évaluée d'après les dernières règles et selon Dubowitz (33).

Les critères d'asphyxie néonatale ont été définis précédemment (2). Les cas d'asphyxie grave présentaient un Apgar de 2 ou moins à 1 minute, 3 ou moins à 5 minutes, 6 ou moins à 10 minutes et/ou un taux d'acide lactique entre 0 et 6 heures de vie supérieur à 9 mEq/l. En absence d'Apgar ou de dosage de l'acide lactique (4 cas), il y a eu une bradycardie et des troubles respiratoires graves et prolongés qui ont motivé des manœuvres de réanimation majeures.

Les stades radiologiques de la maladie à membranes hyalines ont été définis dans une publication précédente, ainsi que la notion de sclérème néonatal (1).

Le diagnostic d'hémorragie cérébrale a été posé à l'autopsie.

Traitement par exsanguino-transfusion des septicémies avec sclérème

Les exsanguino-transfusions ont été pratiquées selon la technique habituelle avec du sang frais à raison de 180 ml/kg de poids. En 1968 un cas a bénéficié de ce traitement et en 1969, 4 cas sur un total de 6. Dès 1970, il a été décidé que tous les cas de septicémie avec sclé-

rème seraient mis au bénéfice de ce traitement, sauf ceux présentant des complications ou malformations incompatibles avec la vie.

En ce qui concerne la rapidité d'apparition des symptômes ou leur évolution, les cas de septicémie avec sclérème observés en 1968 et en 1969 qui n'ont pas reçu d'exsanguino-transfusion ne diffèrent pas de ceux traités ultérieurement par cette méthode.

Analyse statistique

Pour l'ensemble de l'étude, nous avons employé les méthodes suivantes :

a) pour les variables qualitatives le X_2, le X_2 corrigé ou le X_2— méthode de Fischer, selon le nombre des effectifs à comparer ;

b) pour les variables quantitatives, le test de normalité de Skewness, en cas de distribution normale, le test T d'analyse de variance, et pour les distributions non gaussiennes le test de Mann-Whitney.

RÉSULTATS

I. *Résultats bactériologiques*

Le tableau 4 indique quels sont les germes qui ont été mis en évidence dans les hémocultures au cours des années et en fonction de l'évolution vers la guérison ou le décès.

Pseudomonas aeruginosa a été trouvé de 1967 à 1970, les 7 cas sont décédés. Parmi les 13 cas de septicémie à Streptocoque, 7 ont été observés entre 1973 et 1975. Les infections à Listeria monocytogenes sont peu fréquentes, 7 cas au total. De même le Staphylocoque doré est rarement en cause, 7 cas. L'Escherichia coli est de loin le germe le plus fréquent puisqu'il a été trouvé dans 43 cas, dont 36 de 1968 à 1972. Depuis cette date, la fréquence de ce germe diminue.

Dans 49 cas la culture du liquide céphalo-rachidien a révélé le même germe que celui obtenu à l'hémoculture. Le liquide céphalo-rachidien a montré une pléocytose (plus de 20 cellules/mm^3) dans seulement 20 cas. Les cultures d'urines ont été positives dans 10 cas.

Dans les 28 cas de septicémie avec sclérème, le germe prédominant était l'Escherichia coli. Parmi les 9 survivants, on comptait encore deux cas à Streptocoques du groupe B, un à Listeria et un autre à Klebsiella. Parmi les 19 décédés, 12 étaient des septicémies à E. coli,

Tableau 4. — *Septicémies*

	Guérisons	*Décès au cours de l'état septique*	*Décès tardifs*
1966	Listeria monocytogenes	Streptocoque hémolytique Listeria monocytogenes *Coli 119 B 14*	
1967	Salmonella enteritidis *coli 119 B 14*	E. coli *Pseudomonas aeruginosa*	
1968	E. coli (3) Proteus mirabilis Listeria monocytogenes (2)	E. coli (5) Pseudomonas aeruginosa Staphylocoque doré Streptocoque non hémolytique	Entérocoque
1969	E. coli (6) Staphylocoque doré Streptocoque non hémolytique	E. coli (3) Pseudomonas aeruginosa (2)	Pseudomonas
1970	Entérocoque Staphylocoque doré Aérobacter E. coli	*Pseudomonas aeruginosa* (2) E. coli (3) Acinetobacter Lwofi Streptocoque hémolytique	
1971	E. coli (3) *Klebsiella*	E. coli (6) Klebsiella Gram —	E. coli Klebsiella
1972	Klebsiella (2) E. coli (2) Staphylocoque doré	E. coli (2) Staphylocoque doré Klebsiella Streptocoque non hémolytique	E. coli
1973	E. coli (3) Staphylocoque doré (2) *Klebsiella* (2) Streptocoque B	Staphylocoque doré Candida Albicans Listeria monocytogenes Streptocoque A	
1974	Listeria monocytogenes (2) Entérocoque E. coli Streptocoque B	Streptocoque Viridans Streptocoque B Pneumocoque E. coli	
1975	Staphylocoque doré Streptocoque B	E. coli Streptocoque Viridans	
Total	45	48	5

2 à Klebsiella, un à Listeria, un à Streptocoque du groupe A, un à Pseudomonas aeruginosa, un à Staphylocoque doré et un à Streptocoque non hémolytique.

Dans les 37 cas de septicémie avec leucopénie, E. coli (17 cas) et Streptocoques (9 cas) ont été trouvés le plus fréquemment.

II. *Facteurs prénataux*

Grossesse

34 des enfants sont nés à terme, 64 avant terme. Dans 74 cas il n'y a eu aucune pathologie infectieuse jusqu'à l'accouchement. Le diagnostic d'infection urinaire a été posé chez 5 mères, 3 présentaient une infection amniotique, 3 une infection vaginale, 2 une pneumopathie et une avait une infection des voies aériennes hautes. Parmi les 11 mères qui ont eu un état fébrile dans les 30 jours qui ont précédé l'accouchement, 8 ont reçu un traitement antibiotique qui n'a pas empêché l'apparition de septicémies chez leurs nouveau-nés.

Durée de la rupture de la poche des eaux (tableau 5)

Dans 62 cas, elle est de moins de 12 heures. Dans 21 cas, la durée exacte est inconnue. Dans seulement 10 cas, elle a dépassé 24 heures.

Tableau 5. — *Rupture de la poche des eaux (heures)*

Durée inconnue	21
Moins de 12	62
Entre 12 et 24	5
Entre 24 et 48	2
Plus de 48	8 *

* 61 h., 72 h., 4 j., 6 j., 9 j., 10 j. (2 ×), 13 j.

Examen histologique du cordon (tableau 6)

Réalisé dans la moitié des cas, il a été trouvé normal chez 34 et a mis en évidence une funiculite aiguë chez 16 enfants.

Tableau 6. — *Examen histologique rapide du cordon*

Non fait	48
Normal	34
Funiculite aiguë	16

III. *Evolution et pronostic. Facteurs aggravants*

a) *Prématurité*

Si l'on exclut 9 enfants décédés tardivement, sans rapport direct avec l'infection ou en raison d'affections congénitales incompatibles avec la vie — forme léthale d'épidermolyse bulleuse, déficit immunitaire humoral et cellulaire, coarctation aortique grave, ventricule unique et valvulopathies aortique et mitrale — on constate que 59 % des prématurés et 28,6 % des enfants à terme sont décédés. La différence dans les taux de mortalité entre les prématurés et les enfants à terme est très significative ($0{,}001 < p < 0{,}01$).

Dans les deux groupes d'enfants, le taux de mortalité est d'autant plus élevé que la septicémie survient plus précocement (fig. 1 et 2). Chez les prématurés, par exemple, le pourcentage de cas mortels passe de 78 à 50 du premier au quatrième jour de vie.

b) *Septicémies avec sclérème*

Une septicémie avec sclérème a été observée dans 28 cas. 9 ont survécu, 18 sont décédés en cours de septicémie, soit 64,2 %. Un cas est encore décédé à l'âge de 28 jours. Il s'agissait d'un prématuré de 30 semaines, avec septicémie à Klebsiella, dès l'admission à 5 jours

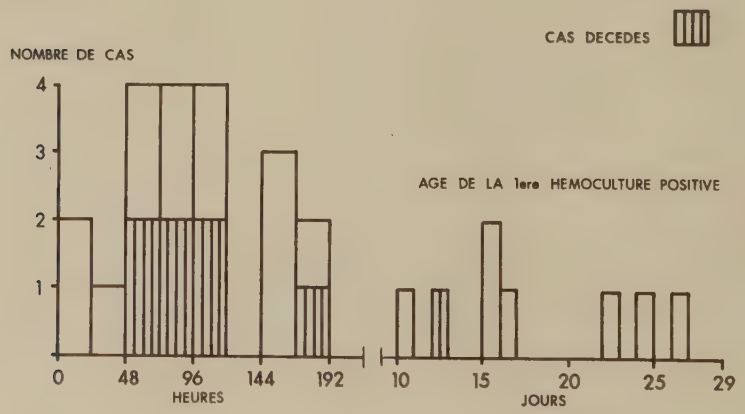

Fig. 1. — *Septicémie chez le nouveau-né à terme (28 cas)*
Mortalité en rapport avec l'âge de la première hémoculture positive

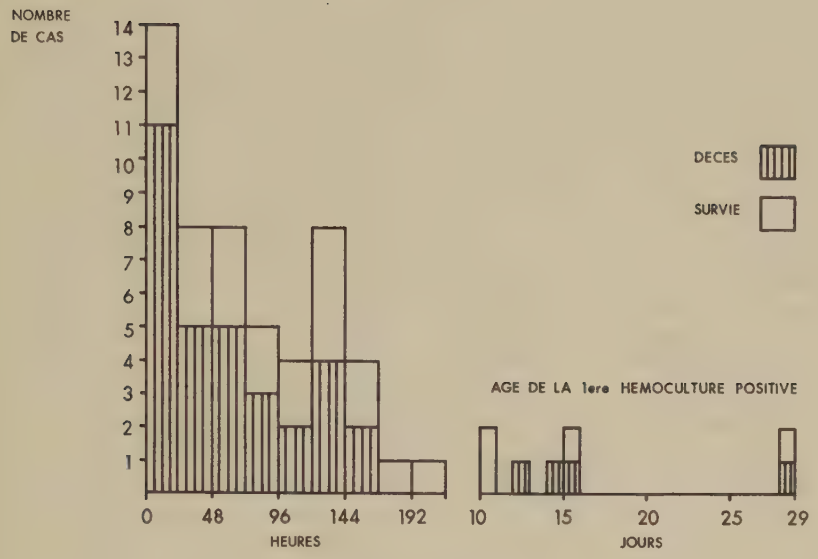

Fig. 2. — *Septicémie chez le prématuré (61 cas)*
Mortalité en rapport avec l'âge de la première hémoculture positive

de vie. Un sclérème est apparu au 9e jour et a définitivement disparu après 3 exsanguino-transfusions. L'enfant est décédé après des épisodes de melaena, l'autopsie n'a pas été accordée par les parents. Ce dernier cas est exclu de l'analyse comparative à laquelle nous avons procédé entre survivants et décédés (tableau 7).

Alors que l'on ne trouve pas de différence statistiquement démontrable en ce qui concerne la fréquence et la gravité de l'asphyxie, la fréquence et la sévérité de la maladie à membranes hyalines, la fréquence de méningite, bronchopneumonie, leucopénie et ventilation artificielle, on constate une différence statistiquement significative en ce qui concerne la fréquence des hémorragies cérébrales et le nombre de cas traités par exsanguino-transfusion. Tous les survivants ont été exsanguinés et seulement 45 % des décédés. Le nombre d'exsanguino-transfusions par cas est plus élevé aussi chez les survivants (3,1) que chez les 9 décédés exsanguinés (1,5). Aucun des enfants survivants n'a présenté d'hémorragie cérébrale alors que le diagnostic a été posé chez 10 des décédés.

L'efficacité de l'exsanguino-transfusion est encore davantage mise en évidence lorsque des enfants, avec âge gestationnel et/ou diagnostic clinique identique sont comparés (tableaux 8, 9 et 10).

Tableau 7. — *Sclérème avec sepsis*

	Guérisons	*Décès au cours de l'état septique*	*Analyse statistique (P)*
Nombre de cas	9	18	
Age de gestation (semaines)	35,1	33,6	Non signif.
Asphyxie néonatale			
modérée	2	—	»
sévère	1	4	»
Maladie membranes hyalines			
Stade I et II	2	3	»
Stade III	—	4	»
Méningite	5	11	»
Broncho-pneumonie	4	9	»
Leucopénie	5	10	»
Hémorragie cérébrale			
sous-arachnoïdienne	—	4	0,002
intra-ventriculaire	—	6	
suspicion intra-ventr.	—	1	
Ventilation artificielle	7	17	Non signif.
Exsanguino-transfusion	9	8	0,005

Tableau 8. — *Septicémie avec sclérème* *
4 cas avec asphyxie sévère sans pneumonose à membranes

Année	*Age de gestation (semaines)*	*Poids*	*Nombre d'E.-T. reçues*	*Evolution*
1969	39	3400	3	Guérison
1974	34	2100	2	Guérison
1969	30	1440	1	Décès
1973	33	2060	—	Décès

E.-T. = Exsanguino-transfusion

* Exclus les cas décédés sur complications de sonde ou avec maladies incompatibles avec la vie.

Tableau 9. — *Septicémie avec sclérème* *
5 cas avec pneumonose à membranes

Année	*Age de gestation (semaines)*	*Poids*	*Asphyxie néonatale*	*Pneumonose (Stade)*	*Nombre d'E.-T. reçues*	*Evolution*
1973	29	1310	Modérée	II	5	Guérison
1969	34	1380	—	III	2	Décès
1969	32	1700	—	II	1	Guérison
1969	34	1300	—	III	—	Décès
1968	34	1740	—	II	—	Décès

E.-T. = Exsanguino-transfusion

* Exclus les cas décédés sur complications de sonde ou avec maladies incompatibles avec la vie.

Tableau 10. — *Septicémie avec sclérème* *
12 cas sans asphyxie ni pneumonose à membranes

Année	*Age de gestation (semaines)*	*Poids*	*Nombre d'E.-T. reçues*	*Evolution*
1973	29	1100	5	Guérison
1968	27	920	—	Décès
1974	35	2650	3	Décès
1969	35	2700	3	Guérison
1969	35	2420	—	Décès
1969	36	2140	—	Décès
1972	38	2900	4	Guérison
1974	41	3080	3	Guérison
1971	39	3450	2	Guérison
1973	40	3200	1 (partielle)	Décès
1968	38	2950	1 (partielle)	Décès
1968	39	2750	—	Décès

E.-T. = Exsanguino-transfusion

* Exclus les cas décédés sur complications de sonde (4) ou avec maladies incompatibles avec la vie (2).

c) *Septicémies avec leucopénie*

Une leucopénie est rarement observée chez les nouveau-nés non infectés : 20 sur 246 cas, soit 8,1 %, dans l'étude de Lopez (48). Il s'agissait de 17 prématurés et de 3 enfants nés à terme. Une leucopénie survient chez ces enfants le plus souvent entre la 48e et la 120e heure (fig. 3).

Parmi les 94 septicémies chez lesquelles des examens hématologiques ont été pratiqués, nous en avons trouvé 37, soit 39,3 %, avec une leucopénie, dont 26 prématurés et 11 nouveau-nés à terme. La plupart d'entre eux présentaient une leucopénie dans les 96 premières heures de vie (fig. 4).

Les septicémies avec leucopénie ont un pronostic particulièrement sévère. La leucopénie peut accompagner un état clinique encore conservé, mais celui-ci se dégrade souvent brutalement dans les cas infectieux après quelques heures d'évolution. Si on exclut 3 cas décédés tardivement sans rapport direct avec le processus infectieux ou en raison de maladies congénitales incompatibles avec la vie, des 8 nouveau-nés à terme, 4 sont décédés. Parmi les 26 prématurés, 20 sont décédés (76,9 %). Ces taux de mortalité sont supérieurs à ceux du groupe entier des septicémies.

IV. *Modifications hématologiques en cas de septicémies*

1. *Situation A*

Leucocytes par mm³ (tableau 11) : ils sont en dehors des percentiles 5 et 95 * dans 56 % des cas. Dans 9 cas sur 25, les leucocytes sont inférieurs au percentile 5, dans 5 ils sont au-dessus du percentile 95.

Tableau 11. — *Leucocytes/mm³*

Rapport entre F. S. C. et hémoculture	*> P 95*	*< P 5*	*Total*	*% en dehors des percentiles normaux*
Simultanées (Situation A)	5	9	25	56,0
Avant hémoculture (Situation B)	5	14	30	63,3
Avant hémoculture (Situation C)	1	3	7	57,1

* Il s'agit des valeurs normales établies par Lopez (48).

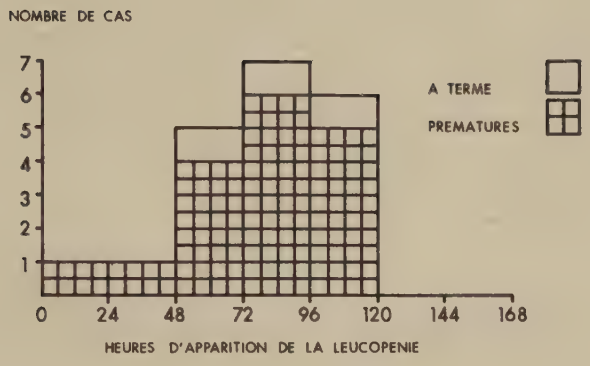

Fig. 3. — *Leucopénies chez les enfants non infectés (20 cas)*

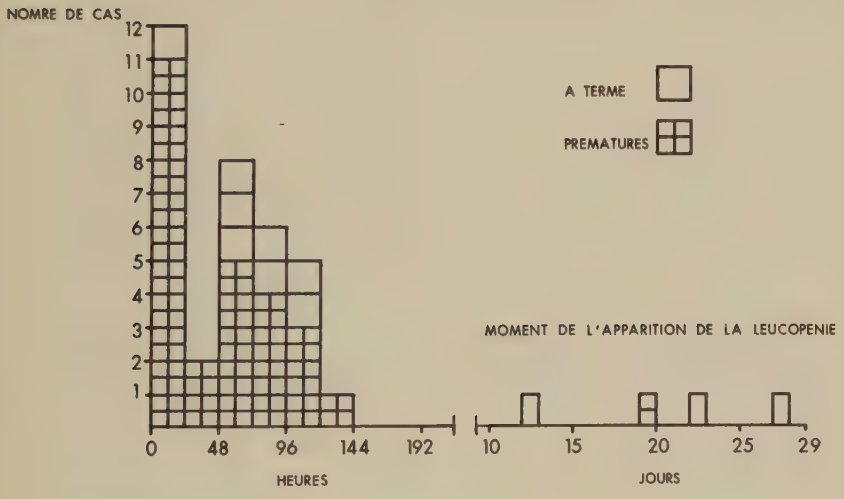

Fig. 4. — *Leucopénies en cas de septicémie néonatale (37 cas)*

Formes immatures par mm³ (tableau 12) : elles dépassent le P 95 dans 52 % des cas.

Tableau 12. — *Formes immatures/mm³*

Rapport entre F. S. C. et hémoculture	*> P 95*	*Total*	*% en dehors des percentiles normaux*
Simultanées (Situation A)	13	25	52,0
Avant hémoculture (Situation B)	12	30	40,0
Avant hémoculture (Situation C)	4	7	57,1

Formes immatures en % des leucocytes (tableau 13) : les valeurs sont supérieures au P 95 dans 76 % des cas.

Tableau 13. — *Formes immatures %*

Rapport entre F. S. C. et hémoculture	*> P 95*	*Total*	*% en dehors des percentiles normaux*
Simultanées (Situation A)	19	25	76,0
Avant hémoculture (Situation B)	19	30	63,3
Avant hémoculture (Situation C)	5	7	71,4

Rapport formes immatures / neutrophiles segmentés (tableau 14) : 19 cas sur le total de 25, soit 76 % des cas, ont un rapport au-dessus du P 95.

Tableau 14. — *Rapport Formes immatures/Neutrophiles segmentés*

Rapport entre F. S. C. et hémoculture	*> P 95*	*Total*	*% en dehors des percentiles normaux*
Simultanées (Situation A)	19	25	76,0
Avant hémoculture (Situation B)	23	30	76,6
Avant hémoculture (Situation C)	5	7	71,4

Neutrophiles segmentés par mm³ (tableau 15) : 60 % des septicémies ont des valeurs au-dessous du P 5 alors que 12,0 % ont un nombre de cellules au-dessus du P 95.

Tableau 15. — *Neutrophiles segmentés/mm³*

Rapport entre F. S. C. et hémoculture	*> P 95*	*< P 5*	*Total*	*% en dehors des percentiles normaux*
Simultanées (Situation A)	3	15	25	72,0
Avant hémoculture (Situation B)	4	17	30	70,0
Avant hémoculture (Situation C)	—	1	7	14,2

Neutrophiles segmentés en % des leucocytes (tableau 16) : dans 48 % de cas, les valeurs sont au-dessous du P 5 et dans 4,0 % des cas, au-dessus du P 95.

Tableau 16. — *Neutrophiles segmentés %*

Rapport entre F. S. C. et hémoculture	*> P 95*	*< P 5*	*Total*	*% en dehors des percentiles normaux*
Simultanées (Situation A)	1	12	25	52,0
Avant hémoculture (Situation B)	3	17	30	66,6
Avant hémoculture (Situation C)	—	2	7	28,5

Thrombocytes par mm³ (tableau 17) : dans 28 % des cas, ils sont au-dessous du P 5. Il n'y a pas de cas au-dessus du P 95.

Tableau 17. — *Thrombocytes/mm³*

Rapport entre F. S. C. et hémoculture	*> P 5*	*Total*	*% en dehors des percentiles normaux*
Simultanées (Situation A)	7	25	28,0
Avant hémoculture (Situation B)	14	29	48,2
Avant hémoculture (Situation C)	3	7	42,8

2. *Précocité des modifications hématologiques (situations B et C)*

Leucocytes par mm³ (tableau 11) : les valeurs sont en dehors des percentiles 5 et 95 dans 63,3 % des cas dans la situation B et dans 57,1 % en C. Sur le total de 37 cas des deux situations, 17 ont des leucocytes au-dessous de P 5 et 6 au-dessus de P 95.

Formes immatures par mm³ (tableau 12) : dans la situation B, 40 % des cas sont au-dessus du P 95 et en C les valeurs sont au-dessus de ce même percentile 95 dans 57,1 % des cas.

Formes immatures en % des leucocytes (tableau 13) : dans la situation B, 63,3 % des cas ont des valeurs supérieures au P 95. En C, ce pourcentage est de 71,4.

Rapport formes immatures / neutrophiles segmentés (tableau 14) : les valeurs sont supérieures au P 95 dans 76,6 % des cas de la situation B et dans 71,4 % des cas en C.

Neutrophiles segmentés par mm³ (tableau 15) : dans la situation B, 53,3 % des cas sont au-dessous du P 5 alors que 13,7 % sont au-dessus de ce même percentile. Dans la situation C, il y a 14,6 % des valeurs au-dessous du P 5 et il n'y a pas de valeurs au-dessus du P 95.

Neutrophiles segmentés en % des leucocytes (tableau 16) : dans la situation B, 56,6 % des cas sont au-dessous du P 5 et 10 % sont au-dessus du P 95. En C, 28,5 % sont au-dessous de P 5 et aucun cas n'est supérieur au P 95.

Thrombocytes par mm³ (tableau 17) : dans un cas de la situation B, ils n'ont pas été comptés. Dans cette situation, 48,2 % des valeurs sont au-dessous du P 5. En C, 42,8 % des cas sont au-dessous du P 5.

3. *Valeur de l'association de plusieurs paramètres hématologiques pour le diagnostic de septicémie*

Tous les cas ont été revus de ce point de vue. Dans les cas chez lesquels une seule formule a été faite — tableau 18 — il y en a un seul sans aucune anomalie, observé dans la situation A. Il s'agit du seul faux négatif que nous avons observé. Dans tous les autres, qu'il s'agisse

Tableau 18. — *Association de plusieurs paramètres hématologiques en cas de septicémie*

Rapport entre F. S. C. et hémoculture	*Nombre de paramètres anormaux*					
	0	*1*	*2*	*3*	*4*	*5*
Simultanées (Situation A)	1	2	4	5	10	2
Avant hémoculture (Situation B)	0	1	4	7	9	3
Avant hémoculture (Situation C)	0	1	0	1	1	1

de la situation A, B ou C, on trouve au minimum 1 paramètre anormal et dans la très grande majorité — 90,3 % des cas — 2 paramètres et davantage qui sont anormaux.

Dans les 5 cas où 2 formules ont été obtenues, 3 cas avaient d'emblée 2 paramètres anormaux ou plus. Les 2 autres cas avaient initialement des valeurs normales (situation B et C) pour tous les paramètres, mais 1 ou plus de ces paramètres sont devenus anormaux lors des contrôles postérieurs.

Dans 5 cas la seule anomalie hématologique est un nombre anormal de leucocytes et de thrombocytes.

Dans les cas ou 2 paramètres sont anormaux, l'association la plus fréquente est : leucocytes au-dessous de P 5 avec rapport formes immatures / neutrophiles segmentés supérieur au P 95.

Si 3 paramètres sont anormaux, l'association la plus souvent trouvée est : leucocytes au-dessous de P 5, rapport formes immatures / neutrophiles segmentés et formes immatures par mm^3 supérieurs au P 95.

Dans les cas avec 4 paramètres anormaux, l'association la plus fréquente est : thrombocytes au-dessous de P 5 et formes immatures en % et par mm^3 et rapport formes immatures / neutrophiles segmentés supérieurs au P 95.

Conclusion

On voit que la fréquence des anomalies est très semblable pour les paramètres les plus sensibles, dans la situation C, B et A, ce qui permet de conclure que les modifications hématologiques peuvent

précéder de 24 heures les manifestations cliniques qui ont poussé à faire l'hémoculture.

La grande majorité des septicémies néonatales présentent 2 paramètres hématologiques anormaux ou plus, aussi bien dans les situations C que B et A.

V. *Modifications hématologiques particulières en cas d'infection généralisée avec leucopénie*

Nous avons comparé plusieurs paramètres hématologiques entre 20 cas de leucopénie physiologique du nouveau-né et 33 cas avec une leucopénie infectieuse appartenant aux groupes I à IV. Il est en effet essentiel de faire la distinction entre les deux variétés de leucopénie. Les résultats sont exprimés dans le tableau 19. Les chiffres indiqués pour les divers paramètres correspondent aux moyennes des valeurs de chaque groupe. En cas de septicémie, les leucocytes et les thrombocytes sont significativement plus bas. Le nombre de formes immatures en % et par mm³, ainsi que le rapport formes immatures / neutrophiles segmentés sont augmentés de façon significative par rapport aux cas non infectés.

Les valeurs individuelles de 33 cas de septicémies ont été mises sur les courbes de percentiles des enfants non infectés (tableau 20). Le nombre de formes immatures par mm³ ne dépasse le P 95 que dans 12,1 % des cas. Les formes immatures en % dépassent le P 95 dans 57,7 % des enfants et le nombre de thrombocytes est inférieur au P 5 dans 42,4 % des cas.

Tableau 19. — *Index hématologiques en cas de leucopénie*

	Non infectés (20 cas)	*Sepsis (33 cas)*	*Analyse statistique (P)*
Leucocytes/mm³	3,321	2,360	0,000.7
Formes immatures %	3,35	29,48	0,000.000.1
Formes immatures/mm³	115,8	781,9	0,000.1
Rapport $\frac{\text{F. immatures}}{\text{N. segmentés}}$	0,088	4,020.9	0,000.000.01
Thrombocytes/mm³	151,526	97,812	0,01 à 0,001

Tableau 20. — *Importance des critères hématologiques dans 33 cas de sepsis avec leucopénie*

	Nombre supérieur au P 95	*% des cas supér. au P 95*
Formes immatures/mm³	4	12,1
Formes immatures %	19	57,5
Rapport $\frac{\text{F. immatures}}{\text{N. segmentés}}$	30	90,9
	Nombre inférieur au P 5	*% des cas infér. au P 5*
Thrombocytes/mm³	14	42,4

Le rapport formes immatures / neutrophiles segmentés est supérieur au P 95 chez 30 enfants, soit dans 90,9 % des cas ; chez les 3 autres nouveau-nés où le rapport est au-dessous du P 95, les valeurs individuelles de ce rapport ont été les suivantes : 1/6, 0/0 et 10/37.

Dans ce dernier cas, la formule sanguine avait été pratiquée six heures avant la première hémoculture positive.

L'investigation des altérations des paramètres hématologiques en cas de septicémie évoluant avec leucopénie nous amène aux conclusions suivantes :

a) Le rapport formes immatures / neutrophiles segmentés permet dans pratiquement 100 % des cas d'affirmer ou de nier une étiologie infectieuse.
Dans les cas avec épuisement final de la moelle, cet index peut être artificiellement normal, mais alors la neutropénie extrême permet une différenciation facile des cas normaux.

b) Le nombre de formes immatures en % des leucocytes est augmenté en dehors des percentiles normaux dans environ 60 % des cas.

c) Les thrombocytes sont au-dessous des valeurs minimes normales dans environ 40 % des cas.

d) Les formes immatures en valeur absolue (par mm³) ne sont pas utilisables dans ces cas comme index d'infection.

DISCUSSION

I. *Etiologie bactérienne*

Dans notre unité de soins intensifs de nouveau-nés, il n'y a pas actuellement de prédominance d'un germe donné dans les cas de septicémie.

Depuis 1973, il n'y a plus de septicémie à Klebsiella ni à Pseudomonas. De même, le Staphylocoque doré est rarement en cause et l'Escherichia coli est beaucoup moins fréquent. De nombreux travaux de la littérature anglo-saxonne évoquent l'augmentation du nombre de septicémies néonatales à Streptocoque hémolytique, du groupe B. Dans les trois dernières années, nous avons constaté 7 infections généralisées dues à un Streptocoque, le sérotype n'a pas toujours pu être identifié. L'étiologie bactérienne joue un rôle dans l'évolution finale. En cas de septicémie à Streptocoque bêta-hémolytique du groupe B, le taux de mortalité est très élevé, variant entre 71 % (41), 57 % (38), 87,5 % (42), 94,1 % (37). Il a été abaissé à 22,2 % dans une série où 3 des 9 enfants ont subi les exsanguino-transfusions et ont évolué favorablement (39). En cas de septicémie à Diplococcus pneumoniae, la mortalité a été de 50 % (43). Dans une série de 10 infections généralisées à Klebsiella, 8 enfants, tous des prématurés, sont décédés (44). La mortalité due au Pseudomonas a été de 80 % dans une autre série de septicémie néonatale (45).

Tous nos cas de septicémies dues à Pseudomonas sont décédés. Il est possible que le dosage de la Gentamycine employé jusqu'en 1970 soit en partie responsable de cette évolution.

Dans les cas de septicémies avec sclérème, c'est l'Escherichia coli et d'une façon générale les gram-négatifs qui prédominent. Les germes qui accompagnent le plus souvent les septicémies avec leucopénie sont en premier lieu l'Escherichia coli puis tous les types de Streptocoques.

II. *Circonstances favorisant l'apparition d'une septicémie*

1. *Indices précoces de septicémie*

1.1. L'anamnèse d'infection de la mère pendant la grossesse, particulièrement près du terme a été retrouvée dans 26 % des cas. Ceci est en accord avec la littérature qui montre que même en cas de septicémie apparaissant très tôt après la naissance, l'anamnèse

maternelle ne révèle rien de particulier (17, 31, 37, 38, 39, 40 et 47) dans la majorité des cas.

Dans les cas d'infection maternelle, le traitement antibiotique de 8 mères n'a pas empêché l'apparition d'une infection chez les nouveau-nés.

Ainsi une grossesse évoluant sans complication infectieuse ou le traitement d'une infection chez la mère ne permettent nullement de prédire que le nouveau-né ne sera pas atteint d'infection.

1.2. De même, la rupture précoce de la poche des eaux, autre circonstance favorisant l'infection du fœtus, n'est observée que rarement, dans notre série dans 10 cas sur 77 où la rupture est connue. 5 des mères avec rupture prolongée de la poche ont reçu un traitement antibiotique. Il n'a pas empêché l'apparition d'une septicémie qui s'est déclarée suivant les cas entre 24 heures et 5 jours de vie.

1.3. L'examen histologique du cordon ombilical a été proposé comme méthode de détection d'une infection (30, 34, 35). Sur 50 cas où le cordon a été examiné, nous avons constaté une funiculite aiguë dans 16 cas (32 %). Ainsi, en accord avec la littérature, une funiculite n'est pas toujours constatée chez des enfants qui développeront une septicémie (30, 36 et 37) et en particulier des infections souvent foudroyantes à streptocoques du groupe B (35 et 37).

L'absence, dans la majorité des cas, d'une infection maternelle, d'une rupture prolongée de la poche des eaux ou d'une funiculite aiguë dans nos cas de septicémies indique que l'infection des nouveau-nés survient lors du passage vaginal et lors de la colonisation bactérienne post-natale (46, 47).

Le rôle des manœuvres de réanimation et des sondes à demeure dans l'infection du nouveau-né a fait l'objet de multiples études (49, 50, 51, 52 et 53). Ces facteurs n'ont pu être quantifiés valablement dans notre casuistique.

III. *Circonstances aggravant l'évolution des cas de septicémies*

1. *Prématurité*

Les nouveau-nés prématurés sont plus sujets aux septicémies ; nous en avons en effet trouvé 64 sur l'ensemble des 98 cas étudiés, soit un pourcentage de 65,3 %.

Le taux de mortalité est d'autant plus élevé que la septicémie se manifeste précocement.

L'évolution finale est bien plus grave en cas de prématurité dans notre casuistique : 40,9 % de survie contre 71,4 % pour les nouveaunés à terme.

Ces données confirment celles de la littérature (30, 31, 17). Dans une série de 158 prématurés soignés entre 1959 et 1963, la mortalité était de 50 % (31).

Ayant étudié 65 septicémies néonatales de 1953 à 1964, un autre auteur trouve une mortalité de 30,8 % pour les enfants à terme et de 59,3 % pour les prématurés (17).

2. *Sclérème néonatal*

Nous avons étudié 28 cas de sclérème néonatal accompagnés de septicémie.

Les cas de sclérème néonatal ne sont pas fréquemment mentionnés dans la littérature. Qu'ils soient ou non accompagnés de septicémie, le pronostic est très mauvais (1, 17, 18, 19, 20, 21 et 22). Selon les auteurs, les pourcentages de mortalité varient entre 83 % (17), 87,5 % (18), 53,6 % (19), 67 % (20), 80 % (21). On ne connaît pas l'étiologie exacte de cette affection, mais selon notre expérience elle s'associe le plus souvent à des infections généralisées sévères à gram-négatifs. Dans deux publications récentes, Torrado (22) et Prod'hom (1) ont proposé l'exsanguino-transfusion comme traitement du sclérème. En effet, l'évolution pratiquement toujours fatale de nos septicémies avec sclérème, malgré un traitement antibiotique avec ou sans corticoïdes, avait cessé lors de l'utilisation d'exsanguino-transfusions répétées.

Le travail actuel confirme l'effet bénéfique de l'exsanguino-transfusion. Depuis 1968, tous les cas de septicémies avec sclérème qui n'ont pas reçu d'exsanguino-transfusion sont décédés. Le 50 % des exsanguinés ont eu une évolution favorable et le nombre d'exsanguino-transfusions par cas est supérieur dans le groupe guéri. Les mécanismes exacts de l'action favorable des exsanguino-transfusions ne sont pas connus. L'exsanguino-transfusion pourrait contribuer à épurer le sang de toxines bactériennes, de substances polypeptidiques vaso-actives, d'histamine ou de sérotonine, toutes impliquées comme facteurs étiologiques en cas de choc bactérien (23). Le sang frais apporte des globules rouges dont la teneur en 2,3-DPG pourrait amé-

liorer l'oxygénation tissulaire, diminuée dans ces cas de mauvaise perfusion périphérique (23).

Les exsanguino-transfusions augmentent le taux sérique des immunoglobulines et parmi elles celui des IgM, dont les anticorps bactéricides n'existent normalement qu'en quantités minimes chez le nouveau-né (24). Par ailleurs, les nouveau-nés ont une activité du système du complément de 50 % par rapport à l'adulte et un déficit en C3, C4 et C5 (25, 26). L'activité d'opsonisation contre les bactéries gram-négatives dépend des taux d'IgM et du complément (25, 27). L'action favorable de la méthode de traitement proposée pourrait être due à son action bénéfique sur ces deux facteurs humoraux responsables de la défense anti-infectieuse. Pour terminer, l'apport direct en granulocytes ou la correction de certains facteurs de coagulation pourraient être aussi des éléments favorables (25, 28 et 29).

3. *La leucopénie*

La leucopénie chez le nouveau-né peut être due à une agranulocytose, une iso-immunisation fœto-maternelle, une leucopénie physiologique ou une infection diffuse.

Nous avons montré comment effectuer une meilleure distinction entre les deux dernières alternatives, les plus fréquentes en clinique. Dans la période néonatale, il faut penser à une leucopénie d'origine infectieuse surtout si ce tableau hématologique est présent chez un enfant à terme ou si la leucopénie, quel que soit l'âge de gestation, apparaît précocement, avant 48 heures de vie.

Les septicémies avec leucopénie ont une évolution habituellement très grave d'après notre expérience et la littérature (4, 5, 7, 8, 9, 16 et 17).

IV. *Les modifications hématologiques en cas de septicémie*

Plusieurs auteurs se sont récemment intéressés aux modifications de certains paramètres hématologiques en cas de septicémie ou d'autres infections de la période néonatale.

Xanthou (4) a étudié 11 nouveau-nés avec infections bactériennes diverses et Gregory (5) 5 méningites, 14 sepsis et 15 autres infections. Tous deux ont proposé les neutrophiles segmentés comme index valable d'infection. Plus récemment, Akenzua (7) n'a pu confirmer ces résultats dans 9 infections néonatales sévères dont 4 septicémies.

Il a, par contre, trouvé que le nombre de neutrophiles non segmentés/mm³ était significativement augmenté au moment du diagnostic dans 8 cas. Pouzol (8) a étudié 18 septicémies et 10 méningites et a conclu que les neutrophiles non segmentés/mm³ étaient augmentés de façon significative dans 21 des 23 cas qui ne présentaient pas de leucopénie. Dans cette dernière situation le paramètre étudié était ininterprétable. Notre étude détaillée des modifications hématologiques nous a montré que celles-ci fournissaient des indices sûrs et précoces pour le diagnostic d'une septicémie. Les paramètres le plus souvent modifiés sont le rapport formes immatures / neutrophiles segmentés et les formes immatures en % des leucocytes.

Parmi 57 cas de septicémie, un seul présentait tous les paramètres normaux au moment de l'hémoculture positive. Dans 90 % des cas, 2 paramètres ou davantage sont anormaux.

Nous avons insisté sur l'importance diagnostique et pronostique de la leucopénie.

Weitzmann (9) a fait récemment une revue de la littérature concernant des mécanismes physio-pathologiques responsables des altérations hématologiques en cas d'infection.

L'investigation animale (10, 11, 12 et 13) et humaine (32) a permis de mettre en évidence certains facteurs qui influençaient le nombre des granulocytes circulants, parmi eux les endotoxines, les stéroïdes et les cathécholamines. Les deux premiers peuvent provoquer l'apparition dans le sang périphérique de formes immatures. Il est donc prévisible que certains de nos meilleurs index d'infection — le rapport formes immatures / neutrophiles segmentés et les formes immatures en % — dépassent les percentiles normaux en cas d'accouchement trop long ou difficile ou si la mère ou l'enfant reçoivent des corticoïdes. Dans ces cas la répétition de la FSC devrait montrer une tendance à la normalisation après les premières heures de vie alors qu'en cas d'infection il faut s'attendre à une péjoration des paramètres mentionnés. Selon les données actuelles de la littérature (10, 11, 12, 13, 14, 15, 32), la leucopénie septique est le résultat d'une utilisation massive de granulocytes des pools marginal et circulant dans la défense anti-infectieuse. Cela s'accompagne normalement d'une libération augmentée de cellules immatures de la moelle. Toutefois, si la demande périphérique dépasse les possibilités du compartiment de stockage, on peut assister à un épuisement final de la moelle et ceci a toujours un pronostic très sévère.

RÉSUMÉ

Après avoir revu les données cliniques et hématologiques concernant 98 septicémies néonatales, plusieurs conclusions s'imposent.

Le plus souvent, il n'y a pas de facteurs prénataux qui nous permettent de suspecter l'évolution infectieuse des nouveau-nés. L'absence de manifestations cliniques spécifiques rend le diagnostic particulièrement difficile. La mortalité est d'autant plus élevée que l'infection se manifeste précocement. Parmi les autres facteurs responsables de cette évolution, souvent peu favorable, nous avons individualisé la prématurité et les septicémies qui évoluent avec sclérème ou leucopénie.

L'étude détaillée des modifications hématologiques de 57 septicémies nous a permis de relever l'importance de certains paramètres pour le diagnostic précoce de ces infections généralisées.

L'effet favorable des exsanguino-transfusions répétées en cas de septicémie avec sclérème est mis en évidence et son action possible discutée. Il est probable que les exsanguino-transfusions répétées puissent améliorer la survie des formes de septicémies néonatales qui s'accompagnent d'une mortalité élevée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Prod'hom L. S., Choffat J. M., Frenck N., Mazouni M., Relier J. P. and Torrado A. : *Care of the seriously ill neonate with hyaline membrane disease and with sepsis (sclerema neonatorum).* Pediatrics *53,* 170, 1974.
2. Prod'hom L. S. : *The paediatric aspect of fetal asphyxia : The post-asphyxia syndrome.* Proc. 2nd Europ. Congr. Perinatal Medicine, London 1970, pp. 131-144 (Karger, Basel 1971).
3. Xanthou M. : *Leucocyte blood picture in healthy full-term and premature babies during neonatal period.* Arch. Dis. Child. *45,* 242, 1970.
4. Xanthou M. : *Leucocyte blood picture in ill newborn babies.* Arch. Dis. Child. *47,* 741, 1972.
5. Gregory J. : *Blood neutrophil response to bacterial infection in the first month of life.* Arch. Dis. Child. *47,* 747, 1972.
6. Haider S. A. : *Polymorphonuclear leucocyte count in diagnosis of infection in the newborn.* Arch. Dis. Child. *47,* 394, 1972.
7. Akenzua G., Hui Y., Milner R. and Zipursky A. : *Neutrophil and band counts in the diagnosis of neonatal infections.* Pediatrics *54,* 38, 1974.

8. Pouzol P. : *La numération des polynucléaires neutrophiles non segmentés circulants. Intérêt dans le diagnostic biologique précoce de l'infection néonatale.* Thèse 1975, Université de Grenoble.

9. Weitzman M. : *Diagnostic utility of white blood cell and differential cell counts.* Am. J. Dis. Child. *129,* 1183, 1975.

10. Perry S., Godwin H. and Zimmermann Th. : *Physiology of the granulocyte. Part. 1.* JAMA, *203,* 121, 1968.

11. Perry S., Godwin H. and Zimmermann Th. : *Physiology of the granulocyte. Part. 2.* JAMA, *203,* 121, 1968.

12. Marsh J. C., Boggs D. R., Cartwrigt G. E. and Wintrobe M. M. : *Neutrophil kinetics in acute infection.* Journal of clinical investigation, *46,* 1943, 1967.

13. Quesenberry P., Morley A., Miller M., Rickard K., Howard D. and Stohlman F. : *Effect of endotoxin on granulopoiesis and in vitro colony-forming cell.* Blood, *41,* 391, 1973.

14. Quesenberry P., Morley A., Stohlman F., Rickard K., Howard D. and Smith M. : *Effect of endotoxin on granulopoiesis and colony-stimulating factor.* New England J. Med., *286,* 227, 1972.

15. Ostlund R. : *Evaluation of non steady-state neutrophil kinetics during endotoxin-induced granulocytose.* Proc. Soc. exp. Biol. Med., *137,* 763, 1971.

16. Rhodes P., Burry V., Hall R. and Cox R. : *Pneumococcal septicemia and meningitis in the neonate.* J. of Pediatrics *86,* 593, 1975.

17. Mc Cracken G. and Shinefield H. : *Changes in the pattern of neonatal septicemia and meningitis.* Amer. J. Dis. Child. *112,* 33, 1966.

18. Bwibo N. O. and Anderson B. : *Sclerema neonatorum.* East African Medical Journal, *47,* 50, 1970.

19. Levin S. and Milunsky A. : *Urea and electrolyte levels in the serum in sclerema neonatorum.* Journal of Pediatrics, *67,* 812, 1965.

20. Warwik W., Ruttenberg H. and Quie P. : *Sclerema neonatorum a sign not a disease.* JAMA, *184,* 680, 1963.

21. Levin S. and Bakst C. M. : *Sclerema neonatorum treated with corticosteroids.* British Med. Journal, dec., p. 1553, 1961.

22. Torrado A., Mazouni M. and Prod'hom L. S. : *L'exsanguino-transfusion comme moyen thérapeutique dans les sepsis néonatales compliquées de sclérème.* Soc. Suisse Péd. Congrès de Genève, 1973.

23. Levinson S. A. and Hume D. M. : *Effect of exchange transfusion with fresh whole blood on refractory septic shock.* Amer. Surg., *38,* 49, 1972.

24. Gautier E. and Lemos L. : Unpublished results.

25. Gotoff S. : *Neonatal immunity.* Journal of Pediatrics *85,* 149, 1974.

26. Stiehm E. : *Fetal defense mechanisms.* Am. J. Dis. Child. *129,* 438, 1975.

27. McCracken G. and Eichenwald H. : *Leucocyte function and the development of opsonic and complement activity in the neonate.* Amer. J. Dis. Child. *121,* 120, 1971.

28. Buchholz D. H. : *Blood transfusion : merits of component therapy. I. The clinical use of red cells, platelets and granulocytes.* Journal of pediatrics, *84,* 1, 1974.

29. Boggs D. R. : *Transfusion of neutrophils as prevention or treatment of infection in patients with neutropenia.* New Eng. J. Med. *290,* 1055, 1974.

30. Wilson D. and Eichenwald H. : *Sepsis Neonatorum.* Ped. Clin. N. Amer., *21,* 571, 1974.

31. Buetow K., Klin W., Lane R. : *Septicemia in premature infants.* Amer. J. Dis. Child. *110,* 29, 1965.

32. Wintrobe M. : *Clinical Hematology.* Textbook, LEA and Febiger, Philadephia, 1974.

33. Dubowitz L. M., Dubowitz V. and Goldberg C. : *Clinical assessment of gestational age in the newborn infant.* J. Pediatr. *77,* 1, 1970.

34. Benirschke K. and Clifford S. : *Intrauterine bacterial infection of the newborn infant. Frozen sections of the cord as an aid to early detection.* J. Pediatr. *54,* 11, 1959.

35. Overbach A. M., Daniel S. J. and Cassady G. : *The value of umbilical cord histology in the management of potential perinatal infection.* J. Pediatr. *76,* 22, 1970.

36. Fulginiti V. A. : *Bacterial infections in the newborn infant.* J. Pediatr. *76,* 646, 1970.

37. Quirante J., Ceballos R. and Cassady G. : *Groupe B beta-hemolytic Streptococcal infection in the newborn.* Am. J. Dis. Child. *128,* 659, 1974.

38. Eickhoff T. C., Klein J. O., Daly K., Ingall D. and Finland M. : *Neonatal sepsis and other infections due to group B beta-hemolytic streptococci.* New England J. Med. *271,* 1221, 1964.

39. Bergqvist G., Hurvell B., Malmborg A., Rylander M. and Tunell R. : *Neonatal infections caused by group B streptococci.* Scand. J. Infect. Dis. *3,* 157, 1971.

40. Hood H., Janney A. and Dameron G. : *Beta hemolytic streptococcus groupe D associated with problems of the perinatal period.* Amer. J. Obst. Gynec. *82,* 809, 1961.

41. Franciosi R. A., Knostman J. D. and Zimmermann R. A. : *Groupe B streptococcal neonatal and infant infections.* J. Pediatr. *82,* 707, 1973.

42. Hey D., Hall R., Burry V. and Thurn A. : *Neonatal infections caused by groupe B streptococci.* Amer. J. Obst. Gynec. *116,* 43, 1973.

43. Thodes P., Burry V., Hall R. and Cox R. : *Pneumococcal septicemia and meningitis in the neonate.* J. Pediatr. *86,* 593, 1975.

44. Hable K., Matsen J., Wheeler D., Hunt C. and Quie P. : *Klebsiella type 33 septicemia in an infant intensive care unit.* J. Pediatr. *80,* 920, 1972.

45. Morehead C. and Houck P. : *Epidemiology of Pseudomonas infections in a Pediatric Intensive care unit.* Amer. J. Dis. Child. *124,* 564, 1972.

46. Plotkin S. A. : *Routes of fetal infection and mechanisms of fetal damage.* Amer. J. Dis. Child. *129,* 444, 1975.

47. Gotoff S. P. and Behrman R. E. : *Neonatal septicemia.* J. Pediatr. *76,* 142, 1970.

48. Lopez J., Lemos L., Massard F. and Prod'hom L. S. : *La formule sanguine chez le nouveau-né non infecté.* Thèse. Faculté de médecine de Lausanne, 1976.

49. Anagnostakis D., Kamba A., Petrochilou V., Arseni A. and Matsaniotis N. : *Risk of infection associated with umbilical vein catheterisation.* J. Pediatr. *86,* 759, 1975.

50. Bard H., Albert G., Teasdale F. Doray B. and Martineau B. : *Prophylactic antibiotics in chronic umbilical artery catheterisation in respiratory distress syndrom.* Arch. Dis. Child. *48,* 630, 1973.

51. Krauss A., Albert R. and Kannan M. : *Contamination of umbilical catheters in the newborn infant.* J. Pediatr. *77,* 965, 1970.

52. Balagtas R., Bell Ch., Edwards L. and Levin S. : *Risk of local and systemic infections associated with umbilical vein catheterization : a prospective study in 86 newborn patients.* Pediatrics *48,* 359, 1971.

53. Ballabriga A., Gallart-Catala A., Arcalis L. and Almar J. : *On the value of blood culture from umbilical vein in the neonatal period.* Helv. Paediat. Acta, *27,* 99, 1972.